

ABORDAGEM DE INFEÇÕES BACTERIANAS NA CIRROSE

Artigo de Revisão Bibliográfica

Sara Filipa Cabral do Nascimento

2012/2013

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Orientadora – Dra Isabel Pedroto

ARTIGO DE REVISÃO

Abordagem de Infecções Bacterianas na Cirrose

Management of Bacterial Infections in cirrhosis

Sara Filipa Cabral do Nascimento – ICBAS-UP

Sara_nascimento12@hotmail.com

Trabalho efetuado sob orientação de:

Dra Isabel Pedroto

Correspondência:

Sara Filipa Cabral do Nascimento

+351 91 5607298

Sara_nascimento12@hotmail.com

Rua de Macau, 137 4º Esq Tras

4430-137 Vila Nova de Gaia

ÍNDICE

Lista de Siglas	8
RESUMO	9
ABSTRACT	10
Introdução.....	11
Epidemiologia.....	12
Epidemiologia das infecções bacterianas	13
Etiologia.....	14
Mecanismos fisiopatológicos que aumentam a suscetibilidade às infecções.....	15
Fisiopatologia da Cirrose Hepática.....	15
Fisiopatologia da Infecção na Cirrose	16
Disfunção Imunológica.....	16
Disfunção Metabólica.....	17
Translocação bacteriana	18
Diagnóstico de infecções bacterianas.....	19
Limitações dos marcadores clínicos e analíticos de infecção	20
Diagnóstico da PBE.....	21
Diagnóstico de infecções que não peritonite bacteriana espontânea	23
Tratamento de infecções bacterianas	23
Tratamento antibiótico empírico de infecções adquiridas na comunidade.....	25
Tratamento empírico de infecções nosocomiais.....	26
Administração de albumina	28
Tratamento da sépsis grave e choque séptico.....	29
Abordagem inicial, diagnóstico precoce e tratamento antibiótico.....	30
Terapia Hemodinâmica	31
Dose carga de esteroides	33
Outras terapias de suporte	33

Profilaxia de infeções na cirrose	34
Hemorragia gastrointestinal	35
Doentes com níveis baixos de proteínas no líquido ascítico e cirrose avançada (profilaxia primária).....	36
Profilaxia secundária	36
Limitações da profilaxia antibiótica	37
Profilaxia antiviral.....	37
Outras Medidas Profiláticas	38
Áreas de investigação futura.....	38
Conclusão	39
Revisões Bibliográficas	40
Agradecimentos	41

Índice de Figuras

Figura 1 – OMS, 2008	12
Figura 2 – Liver cirrhosis mortality in Mediterranean countries and in Hungary, males 20-64 years, WHO.	13
Figura 3 – Age-standardized death rates per 100,000 population from liver cirrhosis in European countries, males and females aged 20–64; WHO Mortality Database 2000-2002	13
Figura 4 – Vascular and architectural alterations in cirrhosis	15
Figura 5 – Deficiency of negative feedbacks in TLR4 pathway in cirrhotic monocytes	16
Figura 6 – Mecanismos no desenvolvimento de infecções bacterianas, sépsis e disfunção multiorgânica na cirrose	19
Figura 7 – Suggested work-up in the diagnosis of bacterial infections in cirrhosis	19
Figura 8 – Approach to the patient with suspected SBP	23
Figura 9 – Integrated treatment of bacterial infections in cirrhotic patients	24
Figura 10 – Key elements driving development of bacterial resistance and risk of treatment failure	28
Figura 11 - Proposed evaluation and management of patients with cirrhosis and severe sepsis or septic shock	30

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Tratamento empírico para infecções adquiridas a comunidade na cirrose hepática	26
Tabela 2 – Prevalence and risk factors of extended-spectrum b-lactamase-producing (ESBL) Enterobacteriaceae in spontaneous bacterial peritonitis (SBP).	27
Tabela 3 – Definições	31
Tabela 4 - Current indications of antibiotic prophylaxis in cirrhosis	35

LISTA DE SIGLAS

SI – Sistema Imunitário

PBE – Peritonite Bacteriana Espontânea

SIRS – Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica

CTP – Child-Turcotte-Pugh

OMS – Organização Mundial de Saúde

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

DM 2 – Diabetes Mellitus 2

ITU – Infecção do Trato Urinário

LPS – Lipopolissacarídeos

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α

IL- Interleucina

NK – Natural Killers

TLR – Recetores Toll-like

SRCA – Síndrome de Resposta Compensatória anti-inflamatória

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade

VLDL – Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

APO A1 – Apolipoproteína A1

NO – Óxido Nítrico

Rx – Raio-X

ECG – Electrocardiograma

HTP – Hipertensão Portal

PCR – Proteína C reativa

PCT – Procalcitonina

IV – Intravenoso

SHR – Síndrome Hepatorrenal

IAR -.Insuficiência Adrenal Relativa

RESUMO

As infeções bacterianas são muito frequentes na cirrose, especialmente nos seus estadios mais avançados, constituindo nestes casos a principal causa de morte. No contexto de infeção o doente cirrótico apresenta um risco elevado de desenvolver sépsis, sépsis grave e choque séptico.

Os parâmetros clássicos de diagnóstico das infeções, como a proteína C-reativa e os critérios de SIRS (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica) têm menor sensibilidade diagnóstica na população cirrótica, o que frequentemente atrasa o diagnóstico e consequentemente o tratamento da infeção bacteriana. O tratamento antibiótico empírico se instituído precoce e adequadamente, bem como, a reanimação precoce em doentes com sépsis grave e choque séptico, são determinantes essenciais dos resultados.

As estratégias de restrição do uso de antibióticos profiláticos nas populações de alto risco parecem reduzir a propagação de bactérias resistentes a múltiplos fármacos.

Com esta revisão pretende-se uma análise dos métodos de diagnóstico atuais, assim como uma revisão das estratégias terapêuticas e preventivas das infeções bacterianas na população cirrótica.

PALAVRAS-CHAVE: Cirrose; Sépsis; Choque séptico; Infeção Bacteriana; Diagnóstico; Tratamento; Profilaxia

ABSTRACT

Bacterial infections are very common in cirrhosis, especially on its most serious forms, being on these cases, the main cause of death. On the infection context, the cirrhotic patients present a high risk of developing sepsis, severe sepsis and septic shock.

The classic parameters of infection like C-reactive protein and SIRS criteria have lower diagnostic sensibility on these patients, which usually delays the diagnostic and, therefore, compromises the outcomes. The empiric antibiotic treatments and reanimation procedures, if started early and adequately on severe sepsis and septic shock, are essentials determinants of disease progression.

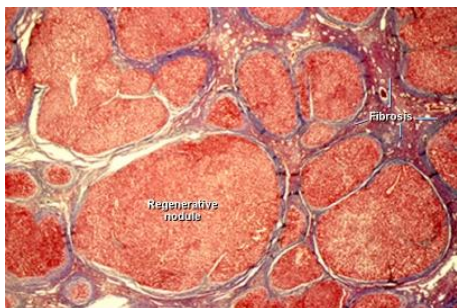
The restrictive strategies of prophylactic antibiotics used on high risk populations seem to reduce the resistant bacteria proliferation to multiple drugs, an important issue to consider in clinical management.

We review the actual diagnostic methods and the therapeutic and preventive strategies of bacterial infection on the cirrhotic population.

KEYWORDS: Cirrhosis; Sepsis; Septic shock; Bacterial Infection; Diagnosis; Treatment; Prophylaxis

INTRODUÇÃO

A cirrose define-se histologicamente pela presença de nódulos regenerativos rodeados por septos fibróticos, como resposta final a uma lesão hepática crônica, por vezes complicada pelo síndrome de hipertensão portal ou por insuficiência hepática de gravidade variável. Os avanços recentes na compreensão da história natural e fisiopatologia da cirrose e tratamento das suas complicações resultaram numa melhor gestão clínica da doença e da qualidade de vida dos doentes [1,4].



Nos doentes com cirrose observa-se um amplo espectro de complicações infecciosas, sendo um dos mais importantes problemas clínicos, responsável por uma marcada redução da sobrevida. [2] Estes doentes têm uma maior predisposição para a infeção devido à disfunção do sistema imunitário (SI), juntamente com a translocação intestinal bacteriana. [4] A translocação bacteriana contribui para um agravamento do estado hemodinâmico do doente com cirrose hepática avançada, mesmo na ausência de infeção. [10]

A infeção bacteriana está presente na admissão ou desenvolve-se durante o internamento em cerca de 32 a 34% dos doentes com cirrose e em cerca de 45% dos doentes admitidos por hemorragia gastrointestinal; 60% das infeções são adquiridas na comunidade e as restantes 40% são adquiridas em meio hospitalar. As infeções no doente cirrótico são na sua maioria bacterianas (90%). A Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE) e as Infeções do Trato Urinário (ITU) são as infeções mais frequentes, seguidas da pneumonia e infeções de tecidos moles. [3, 10]

Os fatores de risco clínicos predizentes de ocorrência de infeções bacterianas na cirrose são: um score de Child-Turcotte-Pugh (CTP) elevado, a hemorragia varicosa, os baixos níveis de proteínas no líquido ascítico e um episódio prévio de PBE. [3] A infeção induz uma resposta sistémica no hospedeiro, SIRS, o qual pode evoluir para sépsis, sépsis grave (disfunção orgânica), choque séptico (hipotensão refratária à reposição volémica) e em última instância em morte. [3,4] A mortalidade dos doentes cirróticos infetados atinge os 15% em meio intra-hospitalar; um risco duas vezes superior quando comparados com indivíduos infectados sem cirrose. A mortalidade intra-hospitalar por choque séptico nestes doentes pode ultrapassar os 70% [3, 10].

A profilaxia, o reconhecimento precoce de infecção bacteriana e suas complicações e o tratamento atempado, são essenciais no manuseamento clínico da infecção no cirrótico. [4]

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência exata da cirrose no Mundo é desconhecida. Nos EUA, foi responsável por mais de 25.000 mortes e 373.000 internamentos em 1998. Números semelhantes foram relatados na Europa; nos continentes Asiático e Africano estes números são ainda maiores, dada a prevalência das infecções crônicas pelos vírus das hepatites B (figura 1) e C. [1]

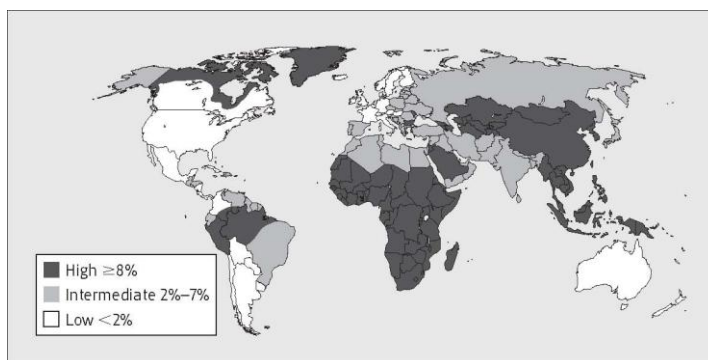


Fig. 1 OMS, 2008

Dados mais recentes sugerem que cerca de 0,1% da população europeia tem cirrose hepática, o que corresponde a 14-26 novos casos por 100.000 habitantes por ano. [7] No entanto, existem grandes variações dentro da Europa; por exemplo, na Hungria a partir da década de 70 até à década de 90, as taxas de mortalidade por cirrose hepática aumentaram de 20 para 148 por 100.000 homens e cerca de 8 para 48 por 100.000 mulheres. Em 2002, as taxas diminuíram ligeiramente para 103 por 100.000 homens e 32 por 100.000 mulheres. Pelo contrário, as taxas de mortalidade na região do Mediterrâneo diminuíram em ambos os sexos. Fatores como a vacina do HBV, redução do consumo de álcool e redução da transmissão do HCV, parecem ter contribuído para esta diminuição. (Figura 2 e 3) [7]

Segundo o último relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), a cirrose hepática é responsável por 1,8% de todas as mortes na Europa (cerca de 170.000 mortes por ano). [7]

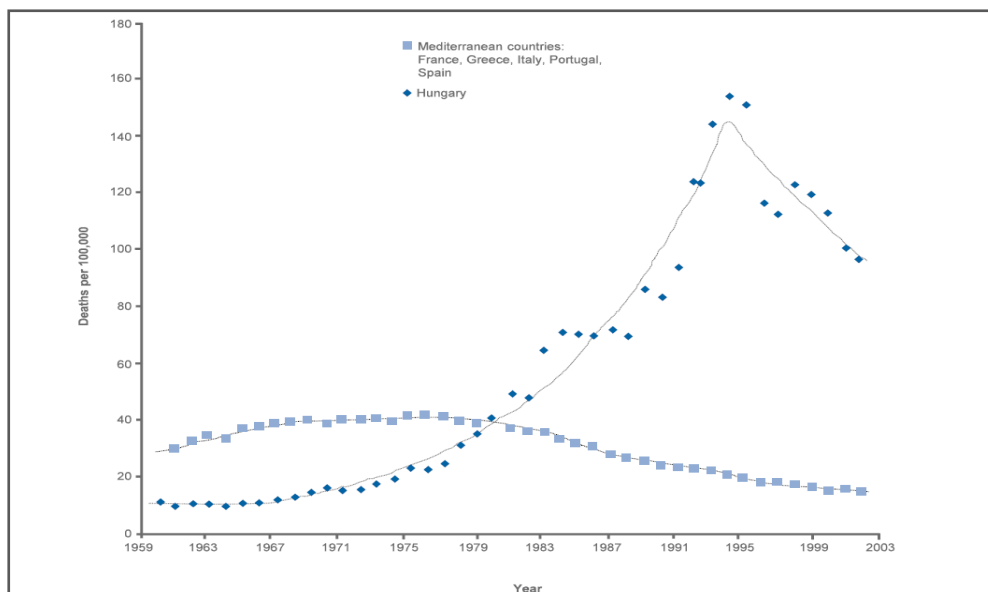


Fig. 2 Liver cirrhosis mortality in Mediterranean countries and in Hungary, males 20-64 years, WHO.

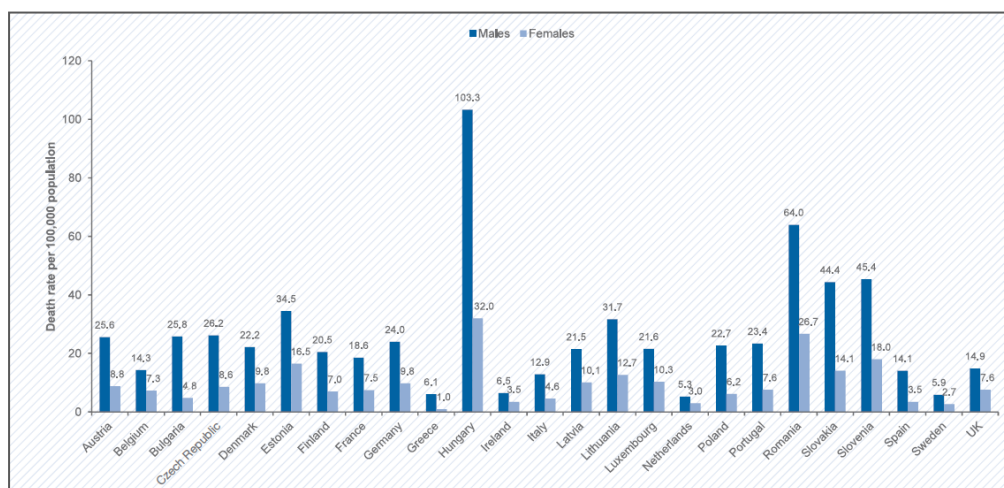


Fig. 3 Age-standardized death rates per 100,000 population from liver cirrhosis in European countries, males and females aged 20-64; WHO Mortality Database 2000-2002

Epidemiologia das infeções bacterianas

Nos doentes cirróticos as infeções são comuns e estão associadas a morbilidade e mortalidade significativas. As infeções bacterianas ocorrem em cerca de 34% dos cirróticos, o que sugere que a cirrose aumenta o risco de infeção. As infeções mais frequentes são a PBE (25%) e as ITU (20%), seguidas da pneumonia (15%), bacteriemia (12%) e infeções de tecidos moles (2 a 11%).

A PBE é a infeção mais comum na cirrose e a sua prevalência varia entre os 10-30% em doentes internados tendo a mortalidade diminuído de 90% para cerca de 30% na

última década. Esta diminuição está relacionada com uma melhor gestão da doença, nomeadamente o internamento em unidades de cuidados intensivos (UCI) e a antibioterapia.

A ITU é a infeção mais comum na doença hepática crónica e em mulheres com cirrose biliar primária. A maioria dos doentes são assintomáticos o que dificulta o diagnóstico. Até 5% dos doentes cirróticos não internados apresentam culturas urinárias positivas.

A pneumonia é observada em cerca de 20% dos doentes cirróticos hospitalizados e está associada a uma elevada taxa de mortalidade, superior à da PBE. Os estudos que compararam doentes cirróticos com doentes não cirróticos demonstraram que a pneumonia no cirrótico tem uma taxa de mortalidade significativamente mais elevada.

Uma grande variedade de agentes patogénicos foram identificados nas infeções nos cirróticos. As bactérias gram-negativas, na sua maioria a *Escherichia coli*, são isolada mais frequentemente na PBE e nas ITU, enquanto as bactérias gram-positivas são as causas mais frequentes de pneumonias e infeções relacionadas com os procedimentos invasivos. Nas infeções adquiridas na comunidade, predominam as bactérias gram-negativas (60%), enquanto as infeções associadas aos cuidados de saúde predominam as bactérias gram-positivas (60%). As culturas são positivas em cerca de 50 a 70% dos casos.

As infeções fúngicas estão envolvidas em cerca de 15% dos casos de sépsis grave. [10]

A profilaxia contra os agentes gram-negativos e o crescendo de procedimentos invasivos têm sido apontados como os responsáveis pelo aumento da incidência de agentes gram-positivos. [2, 4]

ETIOLOGIA

A etiologia da cirrose geralmente é clarificada pela história clínica do doente combinada com a serologia e a avaliação histológica. A doença hepática alcoólica e a hepatite C são as causas mais comuns no mundo ocidental, enquanto a hepatite B predomina na Ásia e África sub-saariana.

É importante identificar a etiologia da cirrose, pois esta pode permitir ao clínico antecipar e prevenir as complicações. Dentro dos múltiplos fatores etiológicos que contribuem para o desenvolvimento da cirrose, temos o consumo regular de álcool, a

idade superior a 50 anos, o sexo masculino, os fatores de risco para a hepatite C, a obesidade, a diabetes mellitus 2 (DM 2), a hipertensão e a dislipidemia. [1]

A etiologia alcoólica foi associada com maior frequência a infecções (68,9%), quando comparada com outras causas de cirrose hepática, isto é, nos doentes com CTP A ou B (30,4%). Nos doentes com CTP C não existem diferenças em relação à frequência de infecção ou à mortalidade. [10]

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS QUE AUMENTAM A SUSCETIBILIDADE ÀS INFECÇÕES

Fisiopatologia da Cirrose Hepática

Como descrito anteriormente a cirrose é o resultado do desenvolvimento histológico de nódulos regenerativos rodeado por bandas fibróticas como resposta à lesão hepática crônica. A fibrose resulta da substituição do tecido hepático que sofreu uma lesão, por uma cicatriz de colagénio. A cirrose pode ser interpretada como um estadio avançado de fibrose no fígado que é acompanhado pela distorção do sistema vascular hepático com consequente compromisso das trocas entre os sinusoides hepáticos e o parênquima hepático adjacente (hepatócitos). Os sinusoides hepáticos são revestidos por endotélio fenestrado que repousam sobre o espaço de Disse, que contém as células estreladas hepáticas e algumas células mononucleares. Por outro lado, no espaço de Disse estão os hepatócitos que executam a maior parte das funções hepáticas. Na cirrose, o espaço de Disse é preenchido por fibrose e as fenestrações endoteliais anuladas.

Histologicamente, a cirrose é caracterizada por septos fibróticos vascularizados que se relacionam com os tratos portais e ligam os conectam entre si e com as veias centrolobulares, conduzindo à formação de ilhas de hepatócitos desprovidos de veia centrolobular. (Fig. 4). As principais consequências clínicas da cirrose são devidas à perda das funções dos hepatócitos e a uma resistência intra-hepática aumentada (hipertensão portal). As anormalidades circulatórias da cirrose (vasodilatação

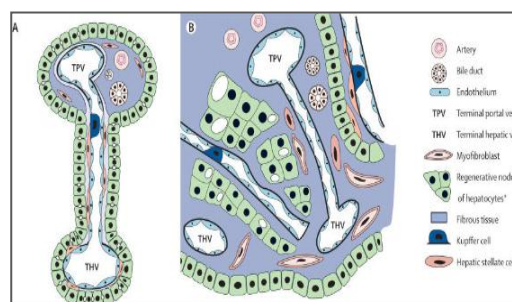


Fig. 4 . Vascular and architectural alterations in cirrhosis. Mesenteric blood flows via the portal vein and the hepatic artery that extend branches into terminal portal tracts. **A**, normal liver: Terminal portal tract blood runs through the hepatic sinusoids where fenestrated sinusoidal endothelium which rest on loose connective tissue (space of Disse) allow for extensive metabolic exchange with the lobular hepatocytes; sinusoidal blood is collected by terminal hepatic venules which disembody into one of the 3 hepatic veins and finally the caval vein. **B**, cirrhosis: Activated myofibroblasts that derive from perisinusoidal hepatic stellate cells and portal or central vein fibroblasts proliferate and produce excess extracellular matrix (ECM). This leads to fibrous portal tract expansion, central vein

esplâncnica, vasoconstrição, entre outras) estão intimamente ligadas às alterações vasculares e à hipertensão portal. Estudos recentes demonstraram que estas alterações vasculares consideradas irreversíveis, podem tornar-se reversíveis se a causa da lesão for removida. [1, 2]

Fisiopatologia da Infecção na Cirrose

Disfunção Imunológica

Nos doentes com cirrose e infecção bacteriana, o início da resposta pró-inflamatória do hospedeiro é bastante exuberante. Com efeito, no início da fase de sépsis bacteriana, os níveis em circulação de citocinas pró-inflamatórias, o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e da interleucina (IL) 6 são significativamente mais elevados em doentes infetados com cirrose do que naqueles sem cirrose. [5] Esta resposta pró-inflamatória aumentada está associada à estimulação isolada de células mononucleares do sangue periférico ou de monócitos induzida por lipopolissacarídeo (LPS), uma parte da membrana externa das bactérias gram-negativas. Esta resposta

aumentada é explicada em parte pela deficiente reação da via TLR 4. (Fig. 5) [3, 5]

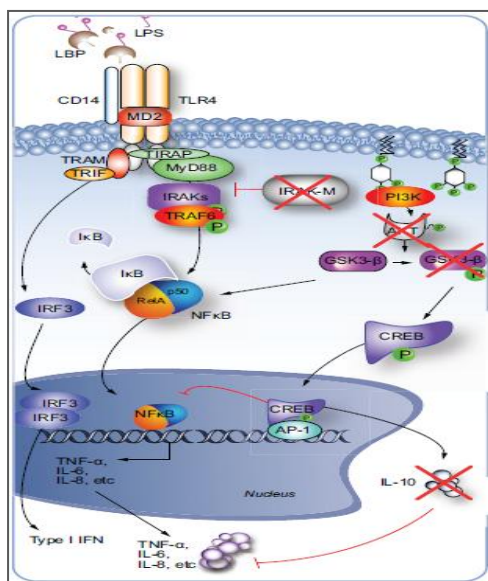


Fig. 5 Deficiency of negative feedbacks in TLR4 pathway in cirrhotic monocytes
LPS-stimulated monocytes from patients with cirrhosis disclose a lack of interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK)-M induction, decrease of Akt activity, defect of glycogen synthase kinase (GSK)3 phosphorylation, and reduced expression of IL-10, contributing to the loss of counter-regulatory mechanisms of TLR4 pathway and the hyper-production of TNF- α

Esta “*tempestade de citocinas*” induzida pelas bactérias contribui para o aparecimento de sépsis e consequente falência multiorgânica. De facto, existe uma relação entre os níveis elevados de TNF- α e IL-6 encontrados no plasma e no líquido ascítico e a incidência da disfunção renal na PBE. [3]

Os cirróticos têm as defesas imunes diminuídas e claro, uma redução na depuração bacteriana. A diminuição da depuração dos

macrófagos mediada pelos recetores Fc- γ , a deficiência no sistema de complemento, a *down-regulation* da expressão de HLA-DR dos monócitos, a diminuição dos fagócitos e dos *natural killers* (NK) contribuem para esta

alteração imunitária. [3] Estes constrangimentos imunológicos facilitam a translocação bacteriana que é induzida pelo aumento da permeabilidade e do crescimento bacteriano intestinal que é observado na cirrose. [3] As deficiências genéticas podem

contribuir para o elevado risco de infecções bacterianas, nomeadamente na PBE. Doentes cirróticos portadores de NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2), variante associada à diminuição do reconhecimento do produto bacteriano “muramyl dipeptide” têm um risco aumentado de PBE e um menor tempo de sobrevivência. A deficiência na ligação de manose-lectina pode induzir um defeito na opsonização e fagocitose de bactérias que confere um maior risco de infecções bacterianas nos doentes com cirrose. Os polimorfismos nos recetores Toll-like (TLR) 2 também estão associados a uma suscetibilidade aumentada à PBE. [3] Após a fase pró-inflamatória segue-se a fase designada por síndrome de resposta compensatória anti-inflamatória (SRCA) que é responsável por infecções nosocomiais e morte. A diminuição progressiva de HLA-DR nos monócitos durante a hospitalização aumenta o risco de mortalidade relacionada com a sépsis. [3,5]

Disfunção Metabólica

O fígado desempenha um papel fundamental no metabolismo do colesterol, sintetizando lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL). A apolipoproteína A1 (APO A1) é o principal componente proteico do HDL e tem um papel fulcral na homeostasia do colesterol através do transporte do excesso de colesterol dos tecidos extra-hepáticos para o fígado. Além desta função biológica, foi demonstrado que a APO A1 tem também efeitos anti-inflamatórios, através da diminuição da secreção de citocinas induzidas pelo LPS. [8]

Estudos recentes têm sugerido que a sépsis grave está frequentemente associada com a hipocolestrolémia, devido à produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias que induzem várias alterações metabólicas agravando o estado crítico do doente. A principal alteração metabólica observada é a diminuição da concentração de HDL, o que leva consequentemente à diminuição de APO A1. [8] Desta forma, o estado de hipocolestrolémia predispõe os doentes cirróticos à toxicidade das endotoxinas.

A administração de HDL reconstituído (rHDL) pode atenuar a produção de citocinas inflamatórias em doentes com bacteriemia, pois o estado de hipocolestrolémia aumenta a suscetibilidade à toxicidade do LPS, esta situação pode ser revertida quando os níveis no soro estão normalizados, proporcionando proteção contra as endotoxinas. [8]

Translocação bacteriana

A translocação bacteriana consiste na migração de bactérias ou produtos bacterianos (LPS e endotoxinas) do lúmen intestinal para locais extraintestinais como os gânglios linfáticos mesentéricos. Desta forma, as bactérias entéricas atingem a circulação sistêmica que disseminam para outros locais, nomeadamente para o líquido ascítico. Embora esta passagem de comensais para os gânglios linfáticos seja um processo fisiológico resultando na sua destruição, na cirrose este processo é clinicamente significativo devido à ineficácia dos mecanismos de defesa imunitários quer locais quer sistêmicos. [4, 6, 10] A translocação bacteriana está significativamente aumentada nos doentes cirróticos com score CPT C (30%) em relação aos doentes com score CPT B (8%) e CPT A (3%). [10]

Existem três fatores principais que contribuem para a translocação bacteriana: 1) crescimento bacteriano intestinal excessivo, 2) aumento da permeabilidade intestinal e 3) imunidade comprometida. Vários estudos apontam para uma sequência de eventos que favorece a translocação bacteriana: hiperproliferação bacteriana; aumento da permeabilidade intestinal; aumento da translocação de endotoxinas bacterianas para a circulação; aumento dos mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente TNF- α e IL-1 e IL-6 e espécies reativas de oxigénio produzidos pelas células de Kupffer. A translocação bacteriana foi também implicada na exacerbação do estado de circulação hiperdinâmica característico destes doentes (Figura 6). [4, 6, 10] O estado hiperdinâmico característico destes doentes surge devido ao aumento dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, com consequente ativação do óxido nítrico (NO) na circulação sistêmica e esplâncnica e posterior vasodilatação. [4, 10]

As bactérias que mais comumente sofrem translocação são as que estão frequentemente associadas nas complicações infecciosas da cirrose, isto é, as Enterobacteriaceae, Enterococos e Estreptococos. As bactérias anaeróbias raramente sofrem translocação e são responsáveis por menos de 1% das infeções bacterianas na cirrose. [4, 10]

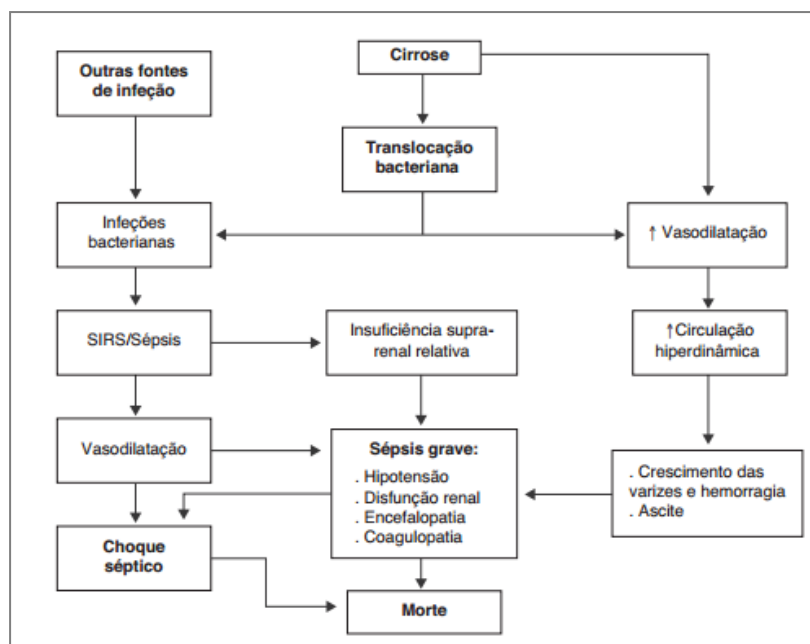


Fig. 6 Mecanismos no desenvolvimento de infecções bacterianas, sépsis e disfunção multiorgânica na cirrose

DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES BACTERIANAS

O diagnóstico e o tratamento precoce das infecções são fundamentais nos doentes cirróticos descompensados. Atualmente, o diagnóstico é baseado em dados clínicos e analíticos. No entanto é de realçar que alguns doentes infetados permanecem assintomáticos na fase inicial da doença. Assim sendo, a abordagem inicial na admissão deve incluir: uma paracentese diagnóstica (se o doente apresentar ascite) com cultura do líquido ascítico, sedimento e cultura da urina, Raio-X (Rx) do tórax e eletrocardiograma (ECG) (vêr fluxograma na Fig. 7). O ECG num doente com cirrose avançada pode apresentar um prolongamento do intervalo QT, principalmente naqueles medicados com quinolonas. Esta anormalidade aumenta significativamente o risco de arritmias. [3]

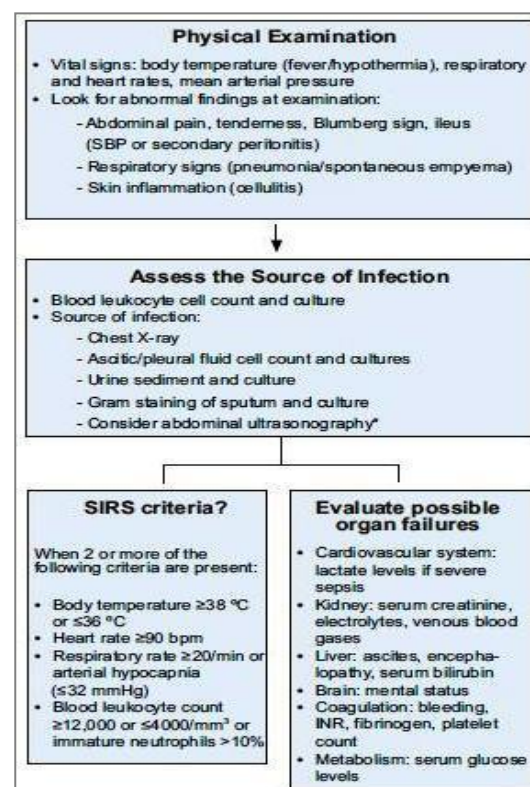


Fig. 7 Suggested work-up in the diagnosis of bacterial infections in cirrhosis. Initial work-up should include a detailed physical examination and different diagnostic tests with the aim of establishing the source of the infection. *Abdominal ultrasonography should be performed in patients with severe sepsis of unknown origin and to guide paracentesis in patients with small amounts of ascitic fluid. Assessment of the severity of infection relies on the evaluation of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria and of different organ failures.

Limitações dos marcadores clínicos e analíticos de infecção

A infecção é mais facilmente diagnosticada se a sépsis já está presente, primeiro estadio de gravidade da resposta inflamatória do hospedeiro à infecção; dois ou mais critérios são necessários para diagnosticar SIRS (fig. 3). Estes critérios foram definidos para diagnosticar sépsis na população em geral e têm menor precisão na cirrose hepática. Por exemplo, os doentes cirróticos no seu estado basal têm uma circulação hiperdinâmica que provoca taquicardia, sendo por isso, medicados com β -bloqueadores (redução da frequência cardíaca); o hiperesplenismo que pode ocorrer nestes doentes diminui a contagem de leucócitos no sangue. Estes fatores diminuem a sensibilidade dos critérios de SIRS para a deteção de infeções na cirrose. [3]

De facto, o SIRS está presente em cerca de 10-30% dos doentes com cirrose descompensada sem infecção, e em 57-70% dos doentes infetados, o que sugere que o SIRS não é o melhor indicador para infecção neste grupo de doentes. [3]

A presença de SIRS na admissão ou durante o internamento em doentes cirróticos infetados e não-infetados constitui um bom parâmetro de prognóstico, uma vez que este está associado a uma maior probabilidade de complicações de hipertensão portal (HTP) e mortes relacionadas.

A proteína C-reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT) são marcadores analíticos de infecção. Estas duas proteínas de fase aguda são utilizadas como marcadores precoces da infecção na população em geral. [2,3] A PCR é produzida predominantemente pelos hepatócitos e a PCT nos doentes sépticos é produzida pelos tecidos tireoidianos e extra-tireoidianos, incluindo o fígado. Tendo em conta este aspeto, os doentes com insuficiência hepática podem apresentar uma produção atenuada de proteínas de fase aguda, principalmente a PCR. Neste sentido, as baixas concentrações de PCR devem ser interpretadas com precaução em doentes Child-Pugh C, pois quanto mais grave é a insuficiência hepática mais baixos são os níveis de PCR. A PCT parece ser mais útil para o diagnóstico de infecção no doente cirrótico, mas não há estudos que comprovem a sua superioridade em relação há PCR. [2,3]

O doseamento sérico dos níveis de colesterol, nomeadamente os valores de HDL, são indicativos da reserva funcional do fígado, dado importante na insuficiência hepática uma vez que reflete o estado do metabolismo das lipoproteínas. As concentrações séricas de HDL e APO A1 estão relacionadas com as reservas do fígado e a gravidade da doença hepática nos doentes com sépsis grave. A baixa concentração de APO A1 está associada com a deficiência do volume arterial efetivo e

com a disfunção de múltiplos órgãos, seleccionando um grupo de doentes com um prognóstico reservado. [8]

Diagnóstico da PBE

A PBE é definida como uma infeção de um líquido previamente estéril na ausência de fonte intra-abdominal primária de infeção. Em cerca de 40-60% dos casos, o microrganismo responsável pela PBE é isolada no líquido ascítico ou em hemoculturas [3, 10].

A apresentação clínica de PBE pode variar desde o doente assintomático, dor abdominal, febre e sintomas gastrointestinais até disfunção final de órgão (insuficiência renal, encefalopatia, instabilidade hemodinâmica). [3,4]

Dado que existe uma elevada taxa de PBE assintomática (~50%) nos pacientes hospitalizados (e consequências adversas significativas pela não deteção da infeção), uma paracentese diagnóstica é recomendada a todos os doentes que apresentam qualquer sintoma, sinal ou valor laboratorial sugestivo de PBE. [4, 10]

O diagnóstico da PBE é realizado quando o líquido ascítico tem uma contagem de células polimorfonucleares (PMN) ≥ 250 células/mm³ e constitui uma indicação para iniciar antibioterapia empírica imediatamente. [3,6] Em doentes com ascite hemorrágica (células de sangue vermelhas > 10000 /mm³) deve realizar-se uma subtração de um PMN por cada 250 células de sangue vermelhas. [3,6] As fitas de reagentes de leucócitos têm sido propostas como um teste de rastreio rápido para o diagnóstico de PBE no leito do doente; no entanto, a sua sensibilidade é muito variável (45-100%), o que torna este método sub-ótimo para o diagnóstico de PBE. [3,4] A determinação no líquido ascítico de lactoferrina (proteína de ligação do ferro contido no PMN que é libertado na desgranulação) é outra alternativa para a contagem de células no líquido ascítico no diagnóstico da PBE. As concentrações de lactoferrina ≥ 242 ng/mL no líquido ascítico têm uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 97% para o diagnóstico de PBE. São necessários mais estudos para validar os ensaios qualitativos capazes de determinar os níveis de lactoferrina na cabeceira do doente. [3,6]

Os microrganismos frequentemente isolados no líquido ascítico são as bactérias gram-negativas (habitualmente a *Escherichia coli*) e os cocos gram-positivos (*Streptococos* e *Enterococos*). [10]

A peritonite secundária constitui o principal diagnóstico diferencial da PBE. Embora seja pouco frequente, representa 5-10% de todas as peritonites em doentes com cirrose e ascite, a mortalidade é mais elevada do que a da PBE (66% vs 10%) e geralmente a peritonite secundária requer uma abordagem cirúrgica. A medição dos níveis de glicose, de desidrogenase lactato (LDH) e de proteínas totais do líquido ascítico são extremamente importantes para a distinção destas duas entidades. [3, 10]

A peritonite secundária caracteriza-se por $PMN \geq 250/mm^3$, múltiplos microrganismos na cultura do líquido ascítico (que inclui frequentemente fungos, anaeróbios e enterococos) e pelo menos dois dos seguintes critérios: níveis de glicose < 50 mg/dL, concentração de proteínas > 1 g/dL e concentração de LDH $>$ que os níveis séricos normais (Critérios de Runyon). Estes critérios têm uma sensibilidade de 67% e uma especificidade de 90% para o diagnóstico de peritonite secundária. Doentes com perfuração intestinal também apresentam níveis elevados de amílase e bilirrubina no líquido ascítico. A coloração Gram do sedimento obtido após centrifugação do líquido ascítico é também útil para o diagnóstico de peritonite secundária. É frequentemente negativa na PBE, devido à baixa concentração de bactérias, mas geralmente mostra diferentes tipos de bactérias nos doentes com perfuração intestinal (infecção polimicrobiana). A tomografia abdominal computadorizada é um método de imagem rápido e tem indicação na identificação precoce dos candidatos a cirurgia, nomeadamente para o tratamento dos doentes com peritonite. [3, 10]

As estratégias de diagnóstico e abordagem de doentes com suspeita de PBE estão representadas na figura 8.

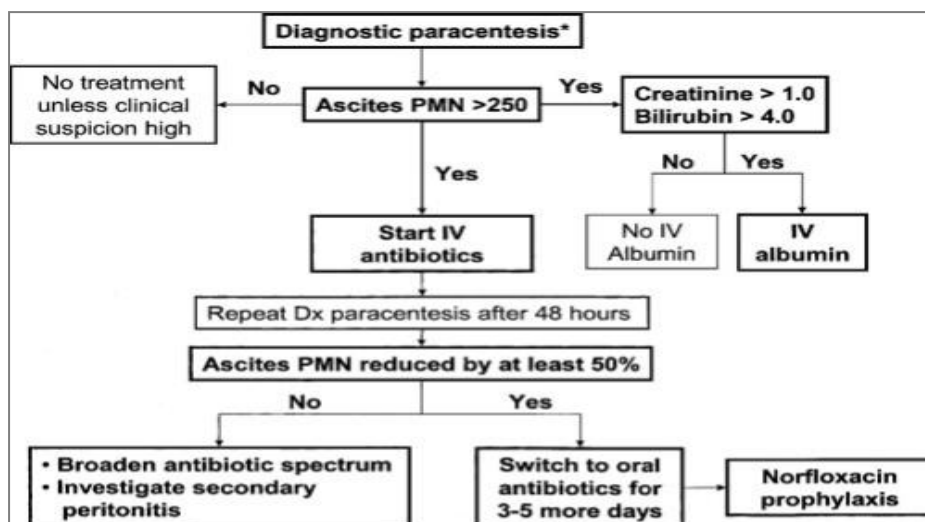


Fig. 8 Approach to the patient with suspected SBP. *A diagnostic paracentesis should be performed in any patient with symptoms or signs suggestive of SBP, any patient with unexplained renal dysfunction or encephalopathy, and in any hospitalized patient with cirrhosis and ascites. An ascites PMN count $>250/\text{mm}^3$ is diagnostic of SBP and should be followed by therapy with IV antibiotics (cefotaxime, ceftriaxone, or amoxicillin/clavulanic acid). In the presence of high-risk factors for renal dysfunction (bilirubin $>4 \text{ mg/dL}$, creatinine $>1 \text{ g/dL}$), albumin should be administered at a dose of 1.5 g/Kg on the first day, and 1.0 g/Kg on the third day, although this dose is arbitrary and should be limited to a maximum of 100 g . With obvious clinical improvement or a decrease in ascites PMN at day 2, I.V. antibiotics can be switched to oral for an additional 3 to 5 days, followed by norfloxacin prophylaxis (400 mg every day). SBP, spontaneous bacterial peritonitis; PMN, polymorphonuclear; IV, intravenous.

Diagnóstico de infecções que não a peritonite bacteriana espontânea

Os critérios de diagnóstico de outras infecções espontâneas na cirrose são as seguintes:

- Empiema pleural bacteriano espontâneo: uma contagem de células PMN no fluido pleural $\geq 250/\text{mm}^3$, na ausência de pneumonia; As culturas do líquido pleural são positivas em 75% dos casos e em cerca de 50% estão associadas à PBE, sendo por isso tratadas de forma semelhante. [10]
- Bacteriemia espontânea: hemoculturas positivas sem causa aparente de bacteriemia.

O diagnóstico de outras infecções bacterianas frequentes, como infecções urinárias, pneumonia, infecções de tecidos moles e bacteriemia secundária (bacteriemia associada a procedimentos invasivos e sépsis por cateter) é realizado de acordo com os critérios convencionais. [3]

TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS

Os doentes com cirrose e infecções graves devem receber antibióticos intravenosos (IV) imediatamente após o diagnóstico. Esta recomendação é baseada nos dados provenientes da população em geral, mostrando que qualquer atraso no início da terapêutica adequada em doentes com sépsis grave está associado a um

aumento da mortalidade. Empiricamente o tratamento deve seguir as normas de orientação clínica locais tendo em conta as resistências locais dos microrganismos e este deve cobrir todos os potenciais microrganismos responsáveis pela infecção com o mínimo de efeitos adversos. [2,3]

Durante muitos anos, as cefalosporinas de 3ª geração têm sido consideradas o tratamento empírico *gold-standard* de muitas infecções na cirrose, uma vez que são eficazes contra as enterobactérias, os estreptococos não-enterococos e são bem toleradas por estes doentes. No entanto, estudos recentes demonstraram um aumento da prevalência de infecções provocadas por bactérias multirresistentes, especialmente nas infecções nosocomiais. Os doentes com infecções adquiridas na comunidade, com hospitalização recente ou em regimes de tratamento ambulatorio (diálise) também apresentam altas taxas de resistência às cefalosporinas de 3ª geração. [2,3,6]

A antibioterapia empírica deve portanto ser selecionada não só pelo tipo e gravidade da infecção, como também, pela presença ou ausência de fatores de risco epidemiológicos para o desenvolvimento de

bactérias resistentes aos β -lactâmicos, especialmente no que diz respeito ao local de aquisição da infecção. [2,3] Concomitantemente, outras medidas destinadas a prevenir as complicações frequentemente desencadeadas pela infecção, tais como insuficiência renal, também são essenciais para o tratamento dos doentes infetados com cirrose avançada (figura 9). Nestes casos os aminoglicosídeos pela sua nefrotoxicidade não devem ser utilizados, mesmo que sejam eficazes, dado o elevado risco de agravamento da função renal. [3]

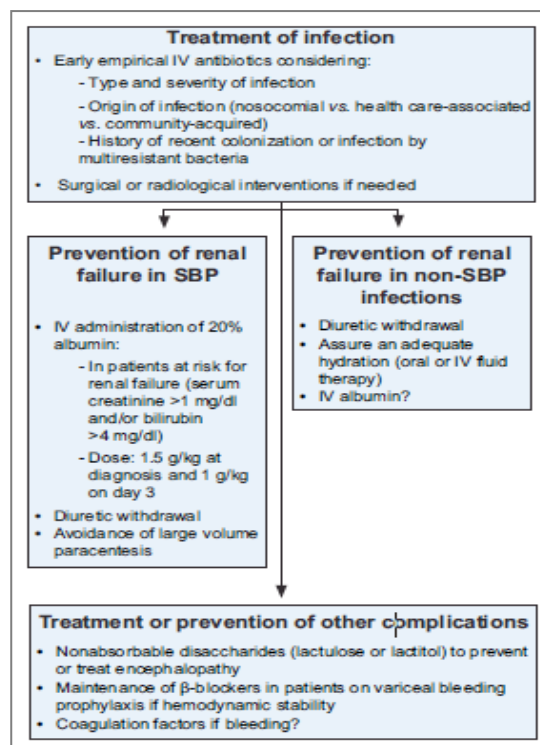


Fig. 9 Integrated treatment of bacterial infections in cirrhotic patients. Recommended strategy is based on the early administration of appropriate broad-spectrum antibiotics considering not only the type of infection but also epidemiological factors such as the site of acquisition of the infection and previous history of multiresistant infection. Prevention and treatment of renal failure and other complications of cirrhosis is also essential in the management of these patients.

Tratamento antibiótico empírico de infecções adquiridas na comunidade

As cefalosporinas de 3ª geração são recomendadas para o tratamento empírico da PBE adquirida na comunidade, embora também possamos utilizar a amoxicilina/ácido clavulânico ou a ciprofloxacina com resultados e custos semelhantes. [3,4]

O uso de quinolonas orais (ofloxacina), foi sugerido nos doentes com PBE simples, isto é, ausência de: obstrução, hemorragia gastrointestinal, choque séptico, encefalopatia hepática (grau 2-4) e creatinina sérica > 3mg/dL. No entanto, as quinolonas não são recomendadas nos doentes já em profilaxia com norfloxacina ou em locais cuja ecologia aponta para uma alta prevalência de bactérias resistentes às quinolonas. [3,4,6] As cefalosporinas de 3ª geração são também indicadas como primeira opção de tratamento da bacteriemia e empiema espontâneo. [3]

A antibioterapia para as infecções adquiridas na comunidade tem uma duração mínima de 5 a 8 dias, ou seja, o tempo necessário em média para a resolução da PBE. [3,4] A resposta ao tratamento dos doentes com PBE deve ser avaliada após 2 dias de antibioterapia. A redução da contagem de PMN do líquido ascítico de < 25% em relação aos valores antes do tratamento é considerada falência terapêutica. [3,4]

O tratamento empírico das infecções urinárias adquiridas na comunidade nos doentes com cirrose hepática engloba as cefalosporinas de 3ª geração, amoxicilina/ácido- clavulânico, quinolonas ou trimetoprim/ sulfametoxazol. Se as infecções não forem complicadas podem ser tratadas com antibioterapia por via oral. Mais uma vez é de salientar que as quinolonas não são recomendadas em doentes em profilaxia com norfloxacina e em regiões com alta prevalência de bactérias resistentes às quinolonas. Outra questão relevante é a resistência cruzada, frequente entre as quinolonas e o sulfametoxazol/trimetoprim; este último antibiótico não constitui uma alternativa real às quinolonas em doentes com cirrose. [3]

O tratamento da pneumonia adquirida na comunidade nos doentes cirróticos não difere da população em geral, devendo abranger bactérias típicas e atípicas. Atualmente o tratamento empírico recomendado consiste em antibióticos orais ou levofloxacina IV (500mg/d) ou moxifloxacina (400mg/d) ou associação de cefalosporinas de 3ª geração ou amoxicilina/ ácido- clavulânico, para além de um macrólido (claritromicina ou azitromicina). [3]

A antibioterapia empírica para o tratamento de infecções de tecidos moles adquirida na comunidade é realizada com amoxicilina/ ácido-clavulânico ou cefalosporina de 3ª geração IV mais cloxacilina IV.

A tabela 1 resume o tratamento utilizado para cada tipo de infecção bacteriana no doente cirrótico.

Tabela 1 Tratamento antibiótico empírico para infecções bacterianas adquiridas na comunidade na cirrose hepática		
Locais de infecção	Microrganismo	Antibióticos
PBE	<i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Enterobacter spp</i>	Cefotaxima (2 g/6 h ou 2 g/12 h EV) ou ceftriaxone (1 g/12 h ou 24 h EV) ou amoxicilina/ácido clavulânico (1,2 g/8 h e depois 0,625 g/8 h PO) ou ofloxacina (400 mg/12 h PO) ou ciprofloxacina (200 mg/12 h EV e depois 500 mg/12 h PO)
Infecções do trato urinário	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp</i>	Ciprofloxacina (500 mg/12 h PO) ou cotrimoxazol (960 mg/12 h PO) ou amoxicilina/ácido clavulânico (1,2 g/8 h EV)
Pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	Amoxicilina/ácido clavulânico (1,2 g/8 h EV) e macrólide ou moxifloxacina (400 mg/24 h PO)
Infecções de tecidos moles	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima (2 g/8 h EV) + oxacilina (2 g/6 h EV)

EV: endovenoso; PO: per os.

As colheitas microbiológicas devem ser efetuadas o mais cedo possível e antes de iniciar a antibióterapia empírica. A terapêutica antibiótica empírica deve ser adaptada à epidemiologia local, à prevalência da resistência antibiótica e aos resultados das culturas microbiológicas. Na PBE, o tratamento antibiótico deve ser administrado durante 5 d. Os doentes com cistite complicada devem ser tratados durante pelo menos 5 d. No caso de pielonefrite, o tratamento deve ser prolongado durante 10 a 14 d. Os doentes com pneumonia adquirida na comunidade devem ser tratados pelo menos durante 5 d. As infecções de tecidos moles devem ser tratadas durante pelo menos 10 d. Em todos os casos, a duração da antibióterapia depende da resposta ao tratamento e da resolução da infecção.

Dados: Fernández et al.⁴² e Fernández et al.⁴³.

Tratamento empírico de infecções nosocomiais

As normas de orientação clínica atuais para o tratamento da PBE e outras infecções na cirrose não distinguem entre as adquiridas na comunidade e as nosocomiais. No entanto, as bactérias isoladas na PBE ou na bacteriemia espontânea em meio hospitalar são frequentemente resistentes aos β -lactâmicos (33-78%). [3,6] Estudos recentes confirmam esta característica e mostram um aumento da prevalência de bactérias multirresistentes, principalmente no que diz respeito à família Enterobacteriaceae que produzem β -lactamases. Estas foram observadas em 22% das PBE e em 57% das infecções urinárias. [3] As β -lactamases hidrolisam as cefalosporinas, aztreonam e as penicilinas de amplo espectro, tornando estes antibióticos clinicamente ineficazes. Um espectro alargado de Enterobacteriaceae produtoras de β -lactamases foi descrito em doentes com PBE em diferentes áreas geográficas como Espanha, Itália, Turquia, Coreia e França (tabela 2). [3,6]

Table 2. Prevalence and risk factors of extended-spectrum β -lactamases-producing (ESBL) Enterobacteriaceae in spontaneous bacterial peritonitis (SBP)

Author [Ref.]	Year	Country	Prevalence	Risk factors
Fernandez [1]	2002	Spain	1.5%	No data
Park [63]	2003	Korea	7% in 1995, 28% in 1999	Previous exposure to quinolones or β -lactams Current or recent hospitalization
Song [55]	2006	Korea	14% in community-acquired SBP and 67% in nosocomial infections	No data
Cereto [64]	2008	Spain	6%, 13% in patients on quinolone prophylaxis	Norfloxacin prophylaxis
Angeloni [65]	2008	Italy	8%	Health care-related infections
Cheong [52]	2009	Korea	6%	Previous exposure to β -lactams Nosocomial infection
Acevedo [56]	2009	Spain	2% in community-acquired SBP and 16% in nosocomial infections	Nosocomial infection Previous exposure to β -lactams (3 months) Norfloxacin prophylaxis
Yakar [66]	2009	Turkey	18%	No data
Song [67]	2009	Korea	7.5%	Previous exposure to antibiotics Recent hospitalization
Heo [68]	2009	Korea	11%	No data
Piroth [69]	2009	France	5%	No data

Estes dados sugerem que as cefalosporinas de 3ª geração e a amoxicilina/ácido-clavulânico são ineficazes no tratamento de infecções nosocomiais nos doentes cirróticos. E de facto, as estratégias empíricas para o tratamento de infecções nosocomiais nos doentes cirróticos devem considerar os padrões locais de multirresistências. Em áreas com elevada prevalência de Enterobacteriaceae produtoras de β -lactamases, o carbapenem deve ser utilizado como tratamento empírico de PBE e bacteriemia nosocomial. [3] Vários estudos foram demonstrativos que a mortalidade intra-hospitalar e/ou nos primeiros 30 dias foram superiores em PBE provocadas por bactérias multirresistentes em comparação com as bactérias comuns. Outros estudos mostraram que os doentes com PBE provocada por bactérias multirresistentes morreram 5 dias após o diagnóstico e nenhum dos doentes sobreviveu devido à persistência da infeção. [6]

Outros fármacos têm sido testados no tratamento de infecções nosocomiais como é o caso da tigeciclina, uma potencial alternativa, mas atualmente não é recomendada como terapia de 1ª linha na população em geral; os dados sugeriram um aumento da mortalidade relacionada com a sua baixa eficácia. A nitrofurantoína oral, a fosfomicina (infecções não complicadas) e o carbapenem devem ser utilizados no tratamento de infecções urinárias nosocomiais com sépsis (Tabela 1). [3]

O tratamento empírico de outras infecções nosocomiais, como a pneumonia ou infecções de tecidos moles devem seguir as recomendações locais para a população geral. Além disso, o controlo apropriado da infeção (isolamento de pacientes com infeção bacteriana multirresistente durante a hospitalização) e as estratégias de prescrição de antibióticos (uso restrito de cefalosporinas de 3ª geração e profilaxia a longo prazo com quinolonas) são necessárias para evitar a propagação de bactérias multirresistentes e infeções pelo *Clostridium difficile* nos doentes cirróticos. [3]

Para uma prescrição mais correta do antibiótico e para uma escalada mais adequada da antibioterapia, esta deve ser feita após os resultados microbiológicos estarem disponíveis.

Uma alternativa teórica na utilização do carbapenem no tratamento de infecções provocadas pela *E.coli* produtora de β -lactamases que pode favorecer o desenvolvimento da resistência bacteriana a estes antibióticos é a otimização das propriedades farmacodinâmicas dos β -lactâmicos em termos de dosagem e forma de administração ou de utilização de penicilinas

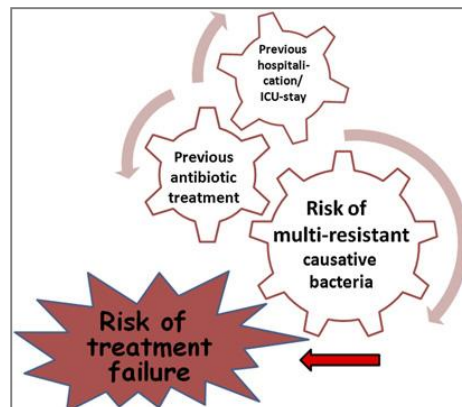


Fig. 10 Key elements driving development of bacterial resistance and risk of treatment failure.

com β -lactamase (por exemplo, piperacilina-tazobactam). Embora estas estratégias possam

ser utilizadas em infecções complicadas, a sua utilização em doenças provocadas pelo agente *Klebsiella pneumoniae* produtora de β -lactamase não é recomendada na população em geral. Para além disso, a falta de dados sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica do antibiótico em doentes com insuficiência hepática limita o seu uso. [3,6] Outro aspeto a ter em conta são os fatores de risco independentes para a resistência bacteriana que incluem: hospitalização anterior, tratamento profilático e antibioterapia prévia (figura 10). Em resumo, é aconselhável que os doentes com cirrose que desenvolvem PBE em meio hospitalar e com os fatores de risco descritos anteriormente recebam um tratamento de 1ª linha com um espectro mais alargado. [6]

Administração de albumina

As infeções bacterianas condicionam uma deterioração do estado hemodinâmico dos doentes com cirrose e ascite e conduzem a insuficiência renal. A PBE é a infeção mais frequente que provoca o Síndrome Hepatorenal (SHR), embora esta também possa ser induzida por infeções urinárias complicadas, infeções das vias biliares ou gastrointestinais. [3,4]

O tratamento com albumina IV nos doentes com PBE reduz a incidência de insuficiência renal (33% para 10%) e melhora a sobrevida hospitalar (71% a 90%). A administração de albumina IV nestes doentes melhora a hemodinâmica sistémica através de vários mecanismos: expansor do plasma com um aumento na pré-carga cardíaca, atenua a disfunção endotelial aumentando a resistência vascular periférica e

também se liga a substâncias vasodilatadoras e citocinas induzindo um efeito antioxidante. Este efeito não é observado com expansores de plasma sintético. [3,4]

A albumina é administrada numa dose arbitrária de 1,5 g/Kg no momento do diagnóstico (1º dia) e ao 3º dia numa dose de 1 g/Kg, sendo que a dose ótima de albumina é desconhecida. [3,4,6]

Os doentes com bilirrubina > 4 mg/dL ou creatinina sérica > 1 mg/dL apresentam um risco mais elevado de desenvolver SHR (incidência entre 33-57%) e são aqueles que claramente beneficiam de administração de albumina IV. [3,6] Pelo contrário, a insuficiência renal ocorre em < 10% dos doentes com nível de bilirrubina < 4mg/dL e creatinina sérica < 1 mg/dL e portanto estes doentes podem não devem receber albumina IV. [3,4]

TRATAMENTO DA SÉPSIS GRAVE E CHOQUE SÉPTICO

As infeções bacterianas frequentemente conduzem ao desenvolvimento de sépsis grave e choque séptico na população cirrótica. O prognóstico dessas entidades é mau, com taxas de mortalidade hospitalar que variam de 30% a 70%. O diagnóstico precoce e o tratamento são, portanto, fulcrais [3].

Os doentes com sépsis grave e choque séptico requerem cuidados de emergência durante a fase precoce de sépsis (nas primeiras 6 horas), e de internamento em unidades de cuidados intensivos (Fig. 11). [5]

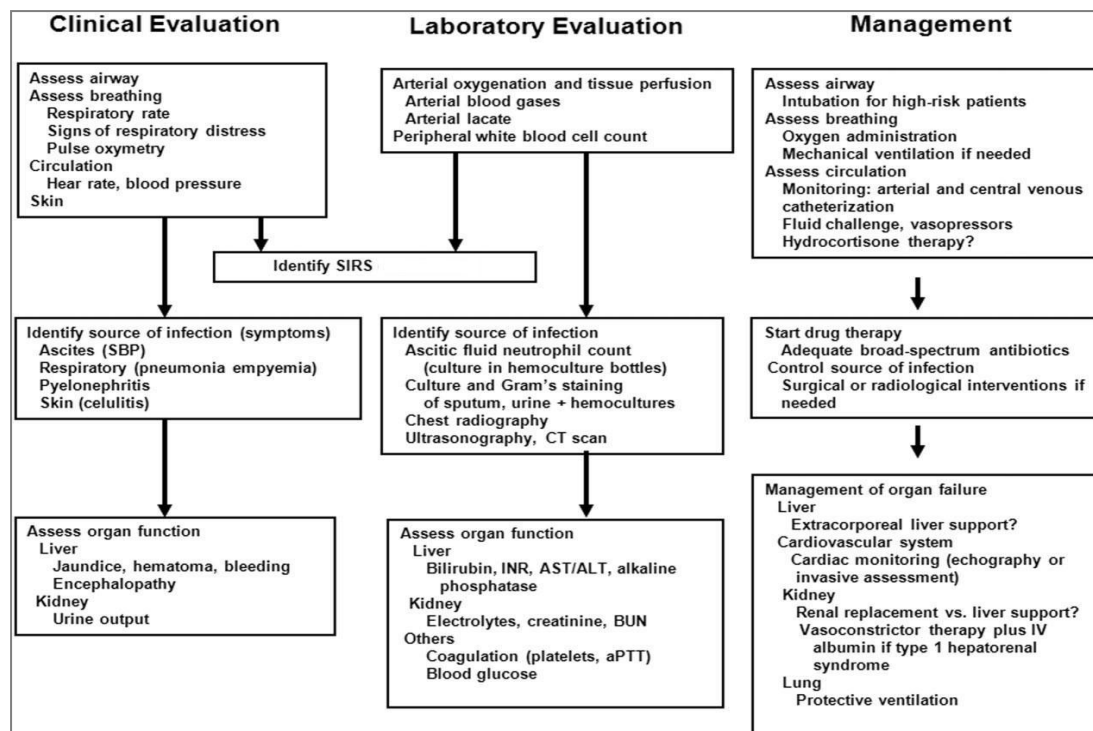


Fig. 11 Proposed evaluation and management of patients with cirrhosis and severe sepsis or septic shock. The proposed strategy is based on simultaneous resuscitation, diagnosis of the source of infection, and early assessment of organ failure. The early administration of adequate broad-spectrum antibiotic based on the source of infection and potential radiological or surgical interventions are the cornerstone of the strategy.

Figure adapted from Russell.⁹³ ALT, alanine aminotransferase; aPTT, activated partial thromboplastin time; AST, aspartate aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; INR, international normalized ratio; SBP, spontaneous bacterial peritonitis; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

Abordagem inicial, diagnóstico precoce e tratamento antibiótico

Os doentes com cirrose e sépsis grave ou choque séptico requerem uma abordagem imediata e emergente com objetivos pré-definidos que têm de ser realizados nas primeiras 6 horas após o diagnóstico, dirigido para a sépsis induzida por hipoperfusão tecidual (pressão arterial média ≥ 65 mmHg, pressão venosa central entre 8-12 mmHg, saturação de oxigénio central venoso $\geq 70\%$ e produção de urina $\geq 0,5$ mL/Kg/h). Estes objetivos foram definidos para a população em geral, mas necessitam de redifinição para a população cirrótica. [3]

O diagnóstico precoce de infeção e o início rápido da administração de antibiótico IV são essenciais para o tratamento dos doentes cirróticos com sépsis grave e choque séptico. A tabela 3 mostra as definições e os parâmetros a serem avaliados na SIRS, sépsis, sépsis grave e choque séptico. Desta forma, a avaliação clínica deve ser feita com o objetivo de identificar a fonte de infeção, devendo, por isso, incluir: paracentese diagnóstica, sedimento urinário, Rx do tórax, hemograma e bioquímica, culturas de sangue, líquido ascítico e de urina. [5,9]

A antibioterapia de largo espectro deve ser iniciada o mais precocemente possível e sempre na 1ª hora após o diagnóstico de sépsis grave ou choque séptico, pois está associada a uma maior taxa de sobrevivência (por cada hora de atraso do início da antibioterapia a taxa de sobrevivência diminui 7,6%). O tratamento inicial é empírico e deve cobrir todos os microrganismos prováveis para a infeção (Tabela 1). A escalada para o antibiótico mais apropriado deve ser feita assim que o perfil de suscetibilidade esteja disponível. [3,5] Estes doentes devem ser sempre admitidos numa unidade de cuidados intensivos. [3]

Tabela 3 - Definições

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)	When two or more of the following criteria are met: a. body temperature > 38°C or < 36°C b. tachycardia > 90/minute c. hyperventilation: respiratory rate > 20/minute or arterial hypocapnia < 32 mmHg d. white blood cell count > 12,000/ μ L or < 4,000/ μ L or immature forms > 10%
Sepsis	Documented or suspected infection (considered as pathologic process caused by invasion of normally sterile tissue, fluid or cavity by pathogenic or potentially pathogenic microorganisms) associated with SIRS
Severe Sepsis	Sepsis associated with organ failure for example based on the Sequential Organ Failure assessment (SOFA) score (See Supporting Information)
Septic shock	Sepsis associated with circulatory failure characterized by persistent arterial hypotension (decrease of systolic blood pressure below 90 mmHg or > 40 mmHg from baseline, or mean arterial pressure < 60 mmHg despite adequate fluid resuscitation) unexplained by other causes.

Terapia Hemodinâmica

Terapia hemodinâmica precoce. Na população em geral, esta terapia pode ser benéfica durante as primeiras 6 horas, num doente com sépsis grave e choque séptico para manter a pressão arterial média > 65mmHg, a pressão venosa central entre 8-12mmHg, hematócrito >30%, saturação de oxigénio venoso central >70%. Estes objetivos são alcançados usando soros, vasopressores, ionotrópicos e transfusões sanguíneas.

Os doentes cirróticos com choque séptico têm uma pressão arterial menor, são mais hiperdinâmicos, têm uma saturação de oxigénio venoso central mais elevada e um hematócrito menor, quando comparados com doentes sem cirrose mas com sépsis grave. Estes objetivos, se específicos para a terapia hemodinâmica precoce na

cirrose, não estão ainda estabelecidos na população cirrótica com sépsis grave e choque séptico. [5,9]

Fluidoterapia. As *guidelines* atuais recomendam a fluidoterapia com albumina, coloides artificiais ou cristaloides. No entanto, a administração com cristaloides requer uma dose mais elevada para alcançar os mesmos objetivos e pode ainda provocar edema, especialmente nos que se apresentam com hipoalbuminemia. A administração de albumina parece estar associada a uma diminuição da mortalidade em comparação com outras soluções nos doentes sem cirrose com sépsis grave. [3,5,9]

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) em doentes com PBE (sem choque séptico) tratados com cefotaxima mostraram que a administração IV de uma solução a 20% de albumina diminuiu a incidência de insuficiência renal e a taxa de mortalidade baixou de 29% para 10%. Este efeito não foi observado em doentes com baixo risco de mortalidade (bilirrubina < 4mg/dL e creatinina sérica < 1mg/dL). [5,9] A administração de albumina também aumenta a pré-carga cardíaca, o débito cardíaco e a resistência vascular periférica em doentes com PBE. Esta melhoria hemodinâmica não foi observada em doentes em que foi administrada soluções de amido hidroxietil. [9]

De facto, são necessários mais estudos que comparem a albumina com outros expansores plasmáticos em doentes com cirrose e sépsis grave ou choque séptico e que demonstrem os efeitos da albumina IV em doentes com cirrose e infeções bacterianas não relacionadas com a PBE. [3,5]

Vasopressores. A noradrenalina e a dopamina são os fármacos de 1ª linha para corrigir a hipotensão no choque séptico, devendo a vasopressina ser utilizada como terapia de 2ª linha. [3,5]

Não existem diferenças nas taxas de sobrevivência entre a noradrenalina e a dopamina, mas o uso da dopamina está associada a uma maior taxa de arritmias cardíacas, sendo por isso, o uso da noradrenalina o mais recomendado. [9]

A sépsis induzida pela deficiência de vasopressina desempenha um papel no mecanismo de choque séptico refratário à administração de catecolaminas. [3]

Um ECR duplamente cego comparou os efeitos de baixas doses de vasopressina aos de noradrenalina em doentes com choque séptico que receberam terapia com catecolaminas. Os resultados mostraram que as taxas de mortalidade foram semelhantes nos dois grupos. A análise de subgrupos sugeriu que a administração de vasopressina pode reduzir as taxas de mortalidade em doentes com choque séptico de menor gravidade. [5]

Os doentes com cirrose e sépsis grave ou choque séptico apresentam hiporreatividade vascular à terapia vasopressora. Não existem dados sobre os níveis de concentração plasmática de arginina-vasopressina e não há ECR sobre a terapia vasopressora nestes doentes. Atualmente estão a ser realizados estudos para a avaliação da eficácia e segurança da terlipressina nestes doentes. [3,5]

Os inotrópicos geralmente não são eficazes na população cirrótica com sépsis, pois estes doentes já apresentam de base altos débitos cardíacos. [3]

Dose carga de esteroides

Uma função adrenal adequada é essencial para a sobrevivência na doença crítica, portanto, uma insuficiência adrenal relativa (IAR), uma resposta adrenal inadequada ao stress está associada a um pior prognóstico. [3] Doentes sem cirrose com choque séptico frequentemente têm IAR que está envolvida numa resposta reduzida a agentes adrenérgicos e portanto a uma maior mortalidade. [3,5]

As *guidelines* atuais recomendam apenas dose carga de esteroides em doentes com terapia vasopressora, indiferentemente se tem ou não choque séptico. A IAR é muito frequente nos doentes cirróticos com sépsis grave ou choque séptico (51-77%) e está associada à insuficiência hepática, instabilidade hemodinâmica e renal e elevada mortalidade (81%). [3,5,9] A eficácia do uso da dose carga de esteróides ainda é incerta assim como o prognóstico em doentes com cirrose e choque séptico. [9] Um ECR está atualmente em curso para clarificar este assunto. [9]

Outras terapias de suporte

Controlo de glicose. A hiperglicemia e a resistência à insulina são comuns na sépsis. A hiperglicemia pode atuar como um pró-coagulante, induzir a apoptose, deteriorar a função dos neutrófilos e aumentar o risco de morte nestes doentes.

Desta forma, a terapia com insulina pode ser útil nestes doentes. [5,9]

Contudo, ECR realizado em doentes com sépsis grave e choque séptico demonstrou que o controlo rigoroso da glicemia (80-110 mg/dL) com insulino-terapia não reduz as taxas de mortalidade e induz a mais eventos hipoglicémicos comparando com a estratégia convencional (180-200 mg/dL). Além destes dados, um ECR multicêntrico numa população geral na UCI revelou que a terapia intensiva com insulina aumentou a taxa de mortalidade aos 90 dias em relação à terapia alvo 144-180 mg/dL. [5]

Não existem ECR de terapia intensiva com insulina nos doentes com cirrose e sépsis grave, devido aos resultados negativos obtidos na população em geral. É também de

salientar que este grupo de doentes podem apresentar hipoglicemia espontânea, devido à insuficiência hepática grave. [5]

Terapia de reposição renal. Existe uma controvérsia sobre o tipo (intermitente ou contínuo) e a dose (convencional = 20 mL/Kg/h ou intensivo = 35 mL/Kg/h) de terapia de suporte renal nos doentes cirróticos. Num estudo recente, a terapia intensiva definida como hemofiltração contínua ou hemodiálise intermitente diária, não reduz a mortalidade ao fim de 60 dias nem melhora a recuperação da função renal em comparação com o tratamento renal convencional. [5,9]

Sistemas de suporte hepático. Estes sistemas necessitam de mais estudos, pois os dados existentes são limitados. Idealmente, estes sistemas devem melhorar a função hepática e eliminar as toxinas, como por exemplo, a amónia. A diálise extracorporeal da albumina (DECA) permite a remoção de substâncias ligadas à albumina tais como endotoxinas, citocinas e NO. Estudos recentes em doentes com cirrose hepática descompensada e insuficiência hepática progressiva em fase terminal mostraram uma leve melhoria hemodinâmica nos doentes com DECA. Uma meta-análise de 4 ECR de DECA em 67 doentes com insuficiência hepática grave não identificou qualquer benefício na sobrevivência nos doentes com DECA quando comparados com os doentes a receber terapia convencional. Posto isto, são necessários mais estudos para esclarecer a eficácia destes sistemas. [4]

Ventilação mecânica protetora. A utilização de volumes correntes baixos (6 mL/Kg) estão associados a uma melhoria na mortalidade e é também considerado o gold standard para o tratamento da Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (SARA), uma vez que a cirrose é um fator de risco para esta síndrome. [9]

Sedação e analgesia. A sedação contínua diária só deve ser utilizada em doentes cirróticos ventilados mecanicamente. Os fármacos recomendados são os de semi-vida curta, como o propofol e remifentanil. [9]

As benzodiazepinas (por exemplo, o midazolam) devem ser evitadas nestes doentes, uma vez que a eliminação dos fármacos está diminuída (aumentando o tempo de semi-vida dos fármacos) e aumenta a probabilidade de encefalopatia hepática, aumentando consequentemente o tempo de ventilação mecânica. [9]

PROFILAXIA DE INFEÇÕES NA CIRROSE

As infeções bacterianas são comuns e geralmente graves em doentes com cirrose hepática. Desta forma, é importante a prevenção de infeções neste grupo de doentes. [5]

A profilaxia antibiótica deve ser limitada a doentes com um risco elevado de desenvolvimento de infeções bacterianas. Esta restrição é essencial para evitar o desenvolvimento de resistência a antibióticos na cirrose e para que as estratégias profiláticas sejam rentáveis. As indicações atuais de profilaxia na cirrose são mostradas na tabela 4. [3]

Table 4. Current indications of antibiotic prophylaxis in cirrhosis.

Indication	Antibiotic and dose	Duration
Gastrointestinal bleeding	Norfloxacin 400 mg/12 h PO IV ceftriaxone 1 g/d in patients with advanced cirrhosis (at least 2 of the following: ascites, jaundice, hepatic encephalopathy, and malnutrition)	Seven days
Primary prophylaxis in patients with low protein ascites (<15 g/L)	Norfloxacin 400 mg/d PO in patients with advanced cirrhosis: - Child-Pugh score ≥ 9 points with serum bilirubin ≥ 3 mg/dl and/or - Impaired renal function (serum creatinine ≥ 1.2 mg/dl, BUN ≥ 25 mg/dl or serum sodium ≤ 130 mEq/L)	Until liver transplantation or death
Secondary prophylaxis	Norfloxacin 400 mg/d PO	Until liver transplantation or death

Hemorragia gastrointestinal

Neste contexto, os doentes cirróticos estão predispostos a desenvolver PBE e outras infeções bacterianas, durante ou imediatamente após o episódio de hemorragia. Cerca de 20% dos doentes estão infetados na admissão e 50% desenvolvem infeções durante os primeiros dias de internamento na ausência de profilaxia antibiótica. O principal período de risco são os primeiros 7 dias após a hemorragia, tempo durante o qual a profilaxia é recomendada. [3,4,5] Além disso, as infeções bacterianas são responsáveis pela falência terapêutica e recidiva hemorrágica. A hipertensão portal e alterações na hemóstase induzida pela infeção também foram sugeridas como possíveis mecanismos. [3]

A utilidade dos antibióticos orais e sistémicos nos doentes com cirrose e hemorragia gastrointestinal já foi claramente demonstrada em estudos controlados. A incidência de infeções graves (PBE e/ou septicémia) diminuiu nos grupos que receberam profilaxia (10-20%) em comparação com o grupo controlo (45-66%). Várias meta-análises confirmaram que a profilaxia com antibióticos é eficaz na prevenção da PBE e outras infeções e neste contexto melhoram a sobrevida. As *guidelines* atuais recomendam a profilaxia antibiótica em todos os doentes cirróticos com hemorragia gastrointestinal, independentemente da presença ou ausência de ascite. A norfloxacin oral (400 mg/12h) é o fármaco de 1ª linha, pois é fácil de administrar e tem baixo custo. Doentes com cirrose avançada, Child C, necessitam de profilaxia com

ceftriaxona IV (1 g/dia durante 7 dias). A ceftriaxona IV é mais eficaz que a norfloxacina oral na profilaxia de infecções bacterianas em doentes com hemorragia gastrointestinal e insuficiência hepática grave (pelo menos dois dos seguintes: ascite, desnutrição grave, encefalopatia ou icterícia). [3,4,5,6]

A duração do tratamento é importante nestes doentes. Segundo o consenso da Conferência de Baveno V, a profilaxia antibiótica deve ser administrada na admissão do doente, de preferência antes ou imediatamente após a endoscopia digestiva alta e mantida durante 5-7 dias. [3]

Doentes com níveis baixos de proteínas no líquido ascítico e cirrose avançada (profilaxia primária)

Doentes com níveis baixo de proteínas no líquido ascítico (10-15 g/L) têm um risco aumentado de desenvolver o primeiro episódio de PBE (20%/ano). [3, 4] No entanto, este fator não é suficiente para identificar quais os doentes que necessitam de profilaxia antibiótica. A insuficiência hepática grave (albumina < 3,5g/dL) e um baixo número de plaquetas (< 100000) aumentam também o risco de infeção. [3]

Um ECR recente avaliou o impacto da profilaxia primária com norfloxacina em doentes cirróticos com elevado risco de desenvolver SHR e PBE. Os doentes com uma concentração baixa de proteínas no líquido ascítico (<15 g/L), insuficiência hepática avançada (Child-Pugh ≥ 9 Pontos, bilirrubina sérica ≥ 3 mg/dL) ou insuficiência renal (creatinina sérica $\geq 1,2$ mg/dL, ureia ≥ 25 mg/dL, $\text{Na}^+ \leq 130$ mEq/L) foram randomizados uns recebiam norfloxacina (400 mg/d durante 1 ano) e o outro grupo era o placebo. O grupo que recebeu norfloxacina diminuiu a probabilidade de no espaço de 1 ano desenvolver PBE (7% vs 61%), SHR (28% vs 41%) e melhorou a sobrevivência a curto prazo (94% vs 62%). Posto isto, a administração prolongada de norfloxacina está indicada nestes doentes, particularmente se os doentes estiverem à espera de transplante hepático, pois aumenta a viabilidade deste procedimento.

A ciprofloxacina oral (500 mg/d) é uma alternativa válida para a norfloxacina. [3,4,5,6]

Profilaxia secundária

Os doentes que recuperam de um episódio anterior de PBE correm um risco muito mais elevado de recorrência na ausência de profilaxia antibiótica (70% de recorrência no período de 1 ano e a taxa de sobrevivência a 1 ano de 30-50%). [3,4,5]

A administração de norfloxacin (400 mg/d) é eficaz na prevenção da recorrência de PBE, com taxas globais de reinfeção de 20-25% no período de um ano (68% no grupo do placebo) e de 3% quando a análise é restrita a PBE provocada por bacilos Gram-negativos (60% no grupo de placebo). A administração de norfloxacin é mais eficaz do que as quinolonas semanais nestes doentes (figura 4).

Após o episódio de PBE, o transplante hepático deve ser considerado. [3,4]

Limitações da profilaxia antibiótica

Não há consenso sobre a duração do tratamento profilático com antibióticos por via oral na prevenção da PBE primária ou sua recorrência. No entanto, a terapia prolongada com antibióticos leva ao aparecimento de bactérias resistentes. [3,5]

Estudos iniciais sugeriram que o risco de desenvolvimento de PBE e outras infeções provocadas por Enterobacteriaceae resistentes às quinolonas em doentes que fizeram profilaxia com norfloxacin a longo prazo era baixo, uma vez que a maioria das recidivas de PBE era provocada por bactérias Gram-positivas, nomeadamente por estreptococos. Estudos posteriores revelaram uma alta incidência de E.coli resistente às quinolonas nas fezes de doentes cirróticos que receberam profilaxia com quinolonas.

Outros trabalhos evidenciaram o aparecimento de infeções urinárias e PBE provocada por bactérias Gram-negativas resistentes às quinolonas em doentes que receberam este tipo de profilaxia (50% das culturas do líquido ascítico foi positiva para bactérias Gram-negativas). Estes novos dados também revelaram uma taxa elevada de PBE provocada por bactérias Gram-negativas resistentes ao trimetoprim-sulfametoxazol, o que indica que este antibiótico não é uma alternativa à norfloxacin. [3]

Novos estudos devem ser realizados para testar a eficácia de fármacos com atividade antimicrobiana que incluam bactérias Gram-positivas, uma vez que a incidência deste tipo de bactérias está aumentar na população cirrótica. [6]

Profilaxia antiviral

Algumas infeções na cirrose podem ser prevenidas pela vacinação. A imunização pode reduzir a mortalidade e a morbilidade relacionada com a cirrose. A vacinação contra a hepatite A e B está recomendada em todos os doentes com doença hepática crónica (que não estavam previamente imunizados). As vacinas

antigripal (anual) e antipneumocócica (3 a 5 anos) estão indicadas em todos os doentes com cirrose. A imunização deve ser realizada o mais precocemente, para melhorar a resposta imunitária do doente. [2, 10]

Outras Medidas Profiláticas

Num ECR com 335 doentes com cirrose hepática avançada (score CPT C), foi administrado pentoxifilina (inibidor do TNF- α) oral (1200mg/d) e reduziu significativamente o risco de complicações, nomeadamente de infeções bacterianas, insuficiência renal, encefalopatia hepática e hemorragia gastrointestinal. Contudo, a sua administração não reduziu a mortalidade aos dois meses (objetivo primário do estudo). [10]

Novos estudos referem uma crescente utilização de inibidores da bomba de prótons (IBP) nos doentes cirróticos, embora esta utilização ainda não esteja devidamente fundamentada. Um estudo mostrou que os IBP estavam associados a um maior risco de PBE em doentes com cirrose avançada. No entanto, são necessários mais estudos que avaliem a associação entre os IBP e a infeção neste grupo de doentes. Provavelmente, a única indicação para a utilização destes fármacos, para além das definidas para a população em geral, é a prevenção e tratamento das complicações esofágicas decorrentes do tratamento endoscópico das varizes, principalmente quando se utiliza a técnica de escleroterapia. [10]

ÁREAS DE INVESTIGAÇÃO FUTURA

1. Criar e/ou validar novas ferramentas para o diagnóstico de infeção bacteriana na cirrose hepática, para que a decisão clínica seja mais rápida e adequada (por exemplo, mais estudos sobre a utilização da PCR).
2. As cefalosporinas de terceira geração são os fármacos utilizados nas infeções adquiridas na comunidade, enquanto o tratamento para as infeções nosocomiais e associadas aos cuidados de saúde tem de ser adaptado ao padrão epidemiológico local da resistência aos antibióticos. Desta forma é necessário definir as mudanças epidemiológicas das infeções bacterianas nos doentes com cirrose hepática.
3. Novas metas terapêuticas devem ser estabelecidas para o tratamento da sépsis grave e choque séptico nestes doentes, pois não existem estudos suficientes que indiquem quais as melhores estratégias a seguir.

4. A profilaxia das infecções bacterianas é outro ponto que necessita de mais estudos. Até ao momento, a profilaxia com norfloxacin é a mais bem estudada. Com os avanços no estudo da fisiopatologia das infecções bacterianas na cirrose, poderão definir-se novos alvos terapêuticos sem antibiótica. Por exemplo, as suscetibilidades genéticas para a infeção bacteriana têm sido realçadas em estudos recentes. No futuro, importa identificar os doentes de alto risco através de marcadores genéticos.

5. A ocorrência de PBE acompanha-se de um agravamento do prognóstico dos doentes com cirrose hepática, devendo ser sempre considerado o transplante hepático. Alguns doentes cirróticos entram num *ciclo vicioso*, tendo infeções bacterianas de repetição com consequente insuficiência hepática. Nestes casos, a decisão entre a indicação e contra-indicação para o transplante hepático é controversa. Novas *guidelines* são então necessárias para ajudar a tomar esta decisão, de forma a evitar transplantes em doentes que não beneficiem desta terapêutica.

CONCLUSÃO

Apesar dos numerosos dados experimentais e dos avanços significativos na compreensão da fisiopatologia da sépsis, há muitas questões para as quais ainda não existe resposta e os resultados de alguns estudos ainda não são satisfatórios.

A profilaxia, o reconhecimento precoce e o tratamento rápido das infeções bacterianas e das suas complicações, são fundamentais para melhorar as taxas de sobrevivência destes doentes.

REVISÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Detlef Schuppan and Nezam H. Afdhal (2008) Liver Cirrhosis. *The Lancet*; 838–851.
2. Bettina Leber, Walter Spindelboeck, Vanessa Stadlbauer (2012). Infectious Complications of Acute and Chronic. *Semin Respir Crit Care Med*; 33:80–95.
3. Javier Fernández, Thierry Gustot. Management of bacterial infections in cirrhosis (2012). *Journal of Hepatology* 2012; S1-S12.
4. Puneeta Tandon, Guadalupe Garcia-Tsao (2008). Bacterial Infections, Sepsis, and Multiorgan Failure in Cirrhosis. *Seminars in liver disease*; 26-42.
5. Thierry Gustot, François Durand, Didier Lebrec, Jean-Louis Vincent, Richard Moreau. Severe Sepsis in Cirrhosis. *Hepatology – Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases*; Volume 50, Issue 6, 2022-2033.
6. R Wiest, A Krag, A Gerbes (2011). Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut*; 61(2):297-310.
7. Martin Blachier, Henri Leleu, Markus Peck-Radosavljevic, Dominique-Charles Valla, Françoise Roudot-Thoraval (2013). The Burden of liver disease in Europe. *European Association for the study of the liver*.
8. Ming-Hung Tsai, Yun-Shing Peng, Yung-Chang Chen, Jau-Min Lien, Ya-Chung Tian, Ji-Tseng Fang, Hsu-Huei Weng, Pang-Chi Chen, Chih-Wei Yang, Cheng-Shyong Wu (2009). Low serum concentration of apolipoprotein A-I is an indicator of poor prognosis in cirrhotic patients with severe sepsis. *Journal of Hepatology* 50 906-915.
9. Pere Gine's, Javier Fernández, François Durand, Faouzi Saliba (2012). Management of critically-ill cirrhotic patients. *Journal of Hepatology* 2012; S13-S24
10. Paulo Carrola, Isabel Militão, José Presa (2013). Infecções Bacterianas no doente com cirrose hepática. *Jornal Português de Gastroenterologia* 2013; 20(2): 58-65.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus pais e ao meu irmão, por todo o apoio dado aos longos destes anos, simbolizando com este trabalho o finalizar de uma das etapas mais importantes da minha vida, onde nunca me falharam e onde sempre me deram a mão, fosse nos bons ou nos maus momentos. Que o finalizar desta fase seja um motivo de orgulho e felicidade para eles

Gostaria também de agradecer, a todos os meus docentes, mas em especial, pelo apoio e desenvolvimento do trabalho, à Dr.^a Isabel Pedroto, um muito obrigado pela dedicação demonstrada e por me fazer sentir que estava sempre no caminho certo para uma entrega e um desenvolvimento bem sucedido desta revisão bibliográfica. Obrigado por facilitar muitas vezes tudo aquilo que me parecia complexo.